

A Aminofilina Antagoniza a Ação do Midazolam *

Antonio Bedin, TSA¹, Iosmar José da Silva Jr², Rogério Luiz da Rocha Videira, TSA³,
Renato Almeida Couto de Castro, TSA⁴, Jurandir Coan Turazzi, TSA¹,
Luiz Rodolfo Richter⁵

Bedin A, Silva Jr IJ, Videira RLR, Castro RAC, Turazzi JC, Richter LR - Aminophylline Antagonizes Midazolam-Induced Sedation

The efficacy of aminophylline in antagonizing midazolam-induced sedation was evaluated in a double-blind study involving 60 patients scheduled for epidural anesthesia. Premedication consisted of sublingual flunitrazepam 2 mg. Intraoperative sedation was achieved with intermittent intravenous bolus of midazolam 1 mg. At the end of the surgery patients received either aminophylline 2 mg/kg (Group A), flumazenil 0.01 mg/kg (Group F) or placebo 0.1 ml/kg (Group P) intravenously. Central nervous system functions were evaluated according to the degree of sedation, orientation and cooperation presented. At the end of the surgery sedation was such that no patient was "completely awake". Fifteen minutes after the "antagonist" drug was administered, 35% of the patients in Group A, 100% in Group F, and 0% in Group P were "completely awake". Regarding orientation, 5% vs 55% in Group A, 0% vs 100% in Group F and 10% vs 15% in Group P were "completely oriented" before vs after the drugs. Regarding cooperation, 5% vs 70% in Group A, 5% vs 100% in Group F, and 15% vs 15% in Group P were "completely cooperative" before vs after the drugs. It is suggested that aminophylline can be used for reversal of midazolam action, although it is less effective than flumazenil.

KEY WORDS: ANTAGONISTS: aminophylline, flumazenil;
HYPNOTICS, Benzodiazepines: flunitrazepam, midazolam

Os benzodiazepínicos (BZD) são drogas muito utilizadas em anestesia, tanto na medicação pré-anestésica como para sedação, indução ou manutenção da anestesia geral. Embora os BZD sejam muito úteis na prática clínica, ainda não foi sintetizado um composto de ação ultra-curta. Essa deficiência pode ser

reduzida, em parte, pelo uso de drogas antagonistas¹. A aminofilina é um estimulante não específico do sistema nervoso central (SNC) e tem sido descrita como droga capaz de antagonizar a sedação induzida pelo diazepam, midazolam e lorazepam²⁻⁷, embora essa ação não tenha sido confirmada em outros estudos^{8,9}.

A avaliação da ação da aminofilina, comparada ao flumazenil e ao placebo, como antagonista de sedação induzida pelo midazolam, é o objetivo desse estudo.

METODOLOGIA

Após aprovação pela Comissão de Ética do hospital, os pacientes foram informados e deram seu consentimento durante a visita pré-anestésica. Foram estudados 60 adultos, ASA I-II, escalados para cirurgia eletiva de membros inferiores. Foram excluídos os pacien-

* Trabalho realizado no CET-SBA do Serviço de Anestesiologia de Joinville (SAJ) - Joinville - SC

1 Anestesiologista do CET-SBA: SAJ

2 Anestesiologista do CET-SBA: SAJ

3 Anestesiologista do CET-SBA do Hospital das Clínicas da FMUSP

4 Anestesiologista Responsável pelo CET-SBA: SAJ

5 Anestesiologista Coordenador do SAJ

Correspondência para Antonio Bedin
Serviço de Anestesiologia de Joinville
R Saí 30 - Bairro Atiradores
89202-170 Joinville - SC

Apresentado em 24 de maio de 1994

Aceito para publicação em 30 de junho de 1994

© 1994, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

tes diabéticos insulino-dependentes, pacientes em uso de BZD, aminofilina, sedativos ou estimulantes do SNC, aqueles com distúrbios da consciência, audição ou memória, com insuficiência hepática ou renal, doença cardíaca ou pulmonar obstrutiva crônica ou com hipersensibilidade aos BZD.

A medicação pré-anestésica constou de de flunitrazepam 2 mg por via sublingual, 1 hora antes da operação - A técnica anestésica foi bloqueio peridural com 20 ml de bupivacaína 0,5% com adrenalina a 1:200.000 injetados em L2-L3 ou L3-L4. Os pacientes que precisaram de opióide ou anestesia geral foram excluídos do estudo. A sedação foi mantida com doses repetidas de midazolam 1 mg, por via venosa, a critério do anestesista responsável pelo caso, sempre visando uma dose total de midazolam entre 5 e 7 mg. Todos os pacientes receberam oxigênio 2 L/min através de cateter nasal. Foram monitorizadas as seguintes variáveis: pressão arterial sistólica e diastólica; frequência cardíaca, SpO₂ (saturação de oxigênio por oximetria de pulso: Biochem® e ECG (cardioscópio: TEB M-10®).

Ao final da cirurgia os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em 3 grupos. Os pacientes do Grupo A receberam aminofilina 2 mg/kg, os do Grupo F receberam flumazenil 0,01 mg/kg e os do Grupo P receberam placebo (água destilada) 0,1 mL/kg por via venosa. As variáveis relacionadas com as funções do SNC foram avaliadas de acordo com Sibai⁵ (tabela I). Os níveis de sedação, orientação e cooperação foram registrados 1 min antes da administração da droga *antagonista* e 15 min após. Os pacientes foram transportados para a sala de recuperação ao final das avaliações.

A análise estatística dos dados antropométricos, doses de midazolam e tempo cirúrgico foi feita pela Análise de Variância. Para os dados referentes à sedação, orientação e cooperação foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Todos os dados estão expressos como média \pm desvio padrão. O limite de confiança adotado foi de 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Não houve diferença significativa entre

Tabela I - Escores utilizados para avaliar as funções do SNC: sedação, orientação e cooperação - (Adaptado de Sibai, & 1991)

Sedação	
0	Dormindo e não respondendo a estímulo doloroso
1	Dormindo e respondendo a estímulo doloroso
2	Dormindo e respondendo a estímulo verbal
3	Acordado mas sonolento
4	Completamente acordado
Orientação (Onde você está? Que dia é hoje?)	
0	Completamente desorientado
1	Parcialmente orientado
2	Completamente orientado
Cooperação (Levante sua mão, com ou sem imitação)	
0	Completamente não cooperativo (ordem não executada)
1	Parcialmente cooperativo (ordem executada por imitação)
2	Completamente colaborativo (ordem executada por comando verbal)

os três grupos com relação à idade, peso, estado físico, ou duração da cirurgia (tabela II). A dose total média de midazolam foi similar nos três grupos, com $6,3 \pm 2,3$ mg para o Grupo A, $6,9 \pm 1,8$ mg para o Grupo F e $7,5 \pm 1,8$ mg para o Grupo P (Tabela II). Nenhum paciente apresentou SpO₂ inferior a 95%.

A ação das drogas estudadas quanto à sedação é mostrada na Figura 1. O item da escala de avaliação que indica o antagonismo completo da ação sedativa é quando o paciente se encontra *completamente acordado*. Nenhum paciente estava *completamente acordado* antes da administração da droga *antagonista*, mas 15 min depois esse número aumentou para 7 pacientes (35%) no Grupo A e 20 pacientes (100%) no Grupo F, enquanto no Grupo P não houve alteração pois nenhum paciente obteve essa avaliação.

A ação das drogas em relação à orientação é mostrada na Figura 2. O paciente era avaliado como *completamente orientado* quando respondia corretamente às perguntas sobre onde ele estava e que dia era aquele. O número de pacientes *completamente orientados* antes e 15 min depois da droga *an-*

Tabela II - Características gerais dos pacientes, doses de midazolam e tempo cirúrgico (média desvio padrão, exceto sexo e estado físico).

	Grupo A (Aminofilina n=20)	Grupo F (Flumazenil n=20)	Grupo P (Placebo n=20)
Idade (anos)	36,0 ± 7,9	31,1 ± 10,2	32,1 ± 8,6
Peso (kg)	71,1 ± 10,9	68,7 ± 8,4	70,1 ± 8,9
Sexo (masc/fem)	13/7	13/7	12/8
ASA (I - II)	18 - 2	15 - 5	18 - 2
Tempo cirúrgico (min)	72,5 ± 26,6	76,5 ± 26,5	77,5 ± 28,0
Midazolam (mg)	6,3 ± 2,3	6,9 ± 1,8	7,5 ± 1,8

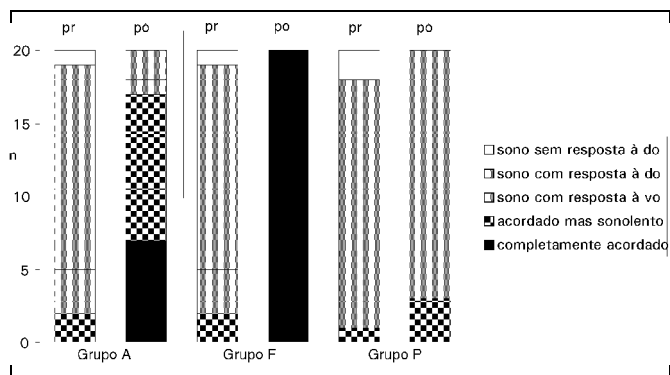


Fig 1 - Sedação - Grupo A: aminofilina - Grupo F: flumazenil - Grupo P: placebo - Pré: antes do antagonista - Pós: 15 min após o antagonista.

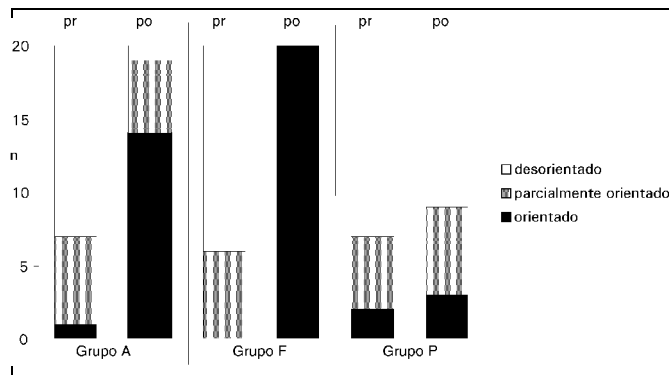


Fig 2 - Orientação - Grupo A: aminofilina - Grupo F: flumazenil - Grupo P: placebo - Pré: antes do antagonista - Pós: 15 min após o antagonista.

tagonista aumentou de 1 (5%) antes para 14 (70%) no Grupo A e de 0 (0%) antes para 20 (100%) no Grupo F. No Grupo P não houve alteração significativa, com 2 (10%) antes versus 3 (15%) 15 min depois.

A ação das drogas quanto à cooperação é mostrada na Fig 3. O paciente era considerado *completamente colaborativo* quando executava a ordem de levantar a mão após solicitação verbal. O número de pacientes *completamente colaborativos* antes e 15 min depois da droga *antagonista* aumentou de 1 (5%) antes para 14 (70%) no Grupo A e de 1 (5%) antes para 20 (100%) no Grupo F. No Grupo P, 3 pacientes (15%) estavam *completamente colaborativos* antes e não houve alteração 15 min depois.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo confirmam a ação antagonista da aminofilina em relação ao midazolam. No entanto, esse an-

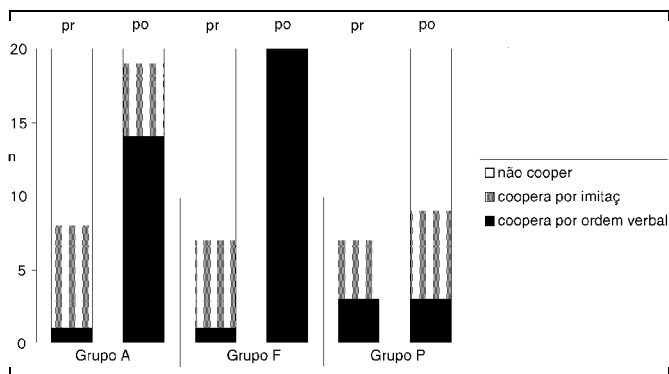


Fig 3 - Colaboração - Grupo A: aminofilina - Grupo F: flumazenil - Grupo P: placebo - Pré: antes do antagonista - Pós: 15 min após o antagonista.

tagonismo revelou ser parcial, ao contrário do observado com flumazenil, que reverteu completamente a ação do midazolam, segundo a escala de avaliação utilizada.

A ação da aminofilina como antagonista de BZD foi descrita pela primeira vez por Stirt em 1981⁶. Essa ação da aminofilina foi posteriormente tanto confirmada^{3,5,7} quanto negada^{8,9}. A aminofilina é uma metilxantina cujo

efeito antagonista de BZD poderia ser explicado por sua ação anti-adenosina, pois derivados da xantina que não têm ação anti-adenosina não conseguem reverter a sedação induzida pelos BZD⁴. Além disso, a aminofilina antagoniza, de forma inespecífica, várias drogas usadas em anestesia, tais como tiopental¹⁰, opióides^{11,12} e enflurano/N₂O¹³.

Uma das razões apontadas para explicar os resultados conflitantes quanto à ação da aminofilina como antagonista dos BZD é a dose de BZD utilizada⁵. No presente estudo o midazolam foi usado para sedação em doses que variaram de 3 a 12 mg, com dose média de 6 a 7 mg, administrado em um período médio de 72 a 77 min nos três grupos estudados. A hipótese de que a ação antagonista da aminofilina não seria observada caso dose maior de midazolam fosse utilizada não foi testada.

O uso do flunitrazepam como medicação pré-anestésica pode ter influenciado o grau de sedação induzido pelo midazolam, uma vez que ambas as drogas interagem com sítios específicos de ligação para os BZD, potencializando os efeitos inibitórios do ácido gama-amino-butírico (GABA) no sistema nervoso central. Por outro lado, o flumazenil é uma imidazo BZD com ação antagonista competitiva específica que também atua nesses receptores GABA, mas tem ação menos duradoura que os BZD usados clinicamente¹⁴. O flunitrazepam, cuja ação é mais prolongada que a do midazolam, poderia aumentar a incidência de re-sedação após o uso da droga antagonista¹⁵. No presente estudo não foi feita avaliação formal das funções do SNC além de 15 min depois da administração da droga antagonista, mas os pacientes foram mantidos por pelo menos mais uma hora na sala de recuperação pós-anestésica sem apresentar problemas relacionados com o grau de sedação.

Sibai et al⁵ compararam a aminofilina ao flumazenil para a reversão do efeito do midazolam em uma população geriátrica e concluíram que ambos são eficientes, porém o flumazenil é superior à aminofilina, resultado similar ao observado no presente estudo. Contudo, a metodologia utilizada por Sibai pode ser criticada, pois não reproduziu a forma clínica de uso do midazolam, que foi administrado em

dose fixa da droga seguida da injeção venosa do antagonista apenas 5 min depois. Dessa forma, a redistribuição tissular de uma dose única, em *bolus*, poderia ter interferido na ação da droga antagonista, potencializando-a.

A dose de aminofilina utilizada no presente estudo (2 mg/kg) é a mais comumente usada nos estudos sobre antagonismo de BZD^{4,5}. Não se sabe se doses maiores podem conferir maior eficácia à sua ação antagonista. O risco de arritmias cardíacas com o uso venoso da aminofilina parece ser significativo nos pacientes em uso crônico da droga, quando a dose inicial é administrada muito rapidamente ou quando as doses preconizadas não são respeitadas¹⁶. Considerando-se que o preço de uma ampola de flumazenil (0,5 mg= 43,62 reais) é 56 vezes maior que a aminofilina (240 mg= 0,77 reais), sugerimos que a aminofilina (2 mg/kg) possa ser usada como droga antagonista quando se deseja reverter a ação dos BZD, reservando-se o uso do flumazenil para os pacientes nos quais a aminofilina seja ineficaz ou contraindicada.

Em resumo, a aminofilina mostrou possuir ação antagonista ao midazolam, embora sua eficácia não seja tão boa quanto a do flumazenil. Sugerimos que a aminofilina possa ser usada para a reversão dos efeitos dos BZD, desde que não existam contraindicações para seu uso.

Bedin A, Silva Jr IJ, Videira RLR, Castro RAC, Turazzi JC, Richter LR - A Aminofilina Antagoniza a Ação do Midazolam

A ação da aminofilina como antagonista do midazolam foi avaliada em estudo duplamente encoberto envolvendo 60 adultos submetidos à anestesia peridural. A medicação pré-anestésica constou de flunitrazepam 2 mg sublingual (SL). A sedação intra-operatória foi feita com doses seqüenciais de midazolam 1 mg endovenoso (EV). Ao final da cirurgia os pacientes receberam, por via venosa, aminofilina 2 mg/kg (Grupo A), flumazenil 0,01 mg/kg (Grupo F) ou placebo 0,1 mL/kg (Grupo P). As funções do

SNC foram avaliadas pelo grau de sedação, orientação e cooperação. Ao final da cirurgia a sedação era tal que nenhum paciente estava *completamente acordado*. Quinze minutos depois da droga *antagonista* 35% dos pacientes do Grupo A, 100% do Grupo F, e 0% do Grupo P estavam *completamente acordados*. Quanto à orientação, 5% vs 55% no Grupo A, 0% vs 100% no Grupo F e 10% vs - 15% no Grupo P estavam *completamente orientados* antes vs depois da droga. Quanto à cooperação, 5% vs 70% no Grupo A, 5% vs 100% no Grupo F e 15% vs 15% no Grupo P estavam *completamente colaborativos* antes vs depois. Sugerimos que a aminofilina possa ser usada como antagonista dos benzodiazepínicos, apesar de sua menor eficácia.

UNITERMOS: ANTAGONISTAS: aminofilina, flumazenil; HIPNÓTICOS, Benzodiazepínicos: flunitrazepam, midazolam

Bedin A, Silva Jr IJ, Videira RLR, Castro RAC, Turazzi JC, Richter LR - La Aminofilina Antagoniza la Acción del Midazolam

La acción de la aminofilina como antagonista del midazolam fue evaluada en un estudio duplamente ciego involucrando 60 adultos sometidos a anestesia peridural. La medicación pré-anestésica estaba formada por flumitrazepam 2 mg SL. La sedación intraoperatoria fue hecha con dosis sucesivas de midazolam 1 mg EV. Al final de la cirugía los pacientes recibieron por vía endovenosa aminofilina 2 mg/kg (grupo A), flumazenil 0,01 mg/kg (grupo F) o placebo 0,1 ml/kg (grupo P). Las funciones del SNC fueron evaluadas a través del grado de sedación, orientación y cooperación. Cuando finalizó la cirugía; la sedación era tal que ningún paciente estaba *totalmente despierto*. Quince minutos después de la administración de la droga *antagonista* 35% de los pacientes de grupo A; 100% del grupo F y 0% del grupo P estaban *totalmente despiertos*. En relación a la orientación, 5% vs 55% en el grupo A, 0% vs 100% en el grupo F y 10% vs -15% en el grupo P estaban *totalmente orientados* antes vs después de la droga. Con respecto a la cooperación, 5% vs 7% en el grupo A; 5% vs 100% en el grupo F y 15% vs -15% en el grupo P estaban *totalmente cooperadores* antes vs después. Sugerimos que la aminofilina puede ser utilizada como antagonista de los benzodiazepínicos, a pesar de su menor eficacia.

REFERÊNCIAS

01. Geller E, Halpern P, Weinbrum A, Nevo Y, Niv D, Sorkine P, Rudick V - Reversal agents in anaesthesia - *Acta Anaesthesiol Scand*, 1988; 32(s87): 28-32.
02. Arvidson S, Niemand D, Martinell S, Ekstrom-Jodal B - Aminophylline reversal of diazepam sedation - *Anaesthesia*, 1984; 39: 806-809.
03. Meyer BH, Weis OF, Muller FO - Antagonism of diazepam by aminophylline in healthy volunteers - *Anesth Analg*, 1984; 63: 900-902.
04. Niemand D, Martinell S, Arvidsson S, Svedmyr N, Ekstrom-Jodal B - Aminophylline inhibition of diazepam sedation: is adenosine blockade of GABA-receptors the mechanism? *Lancet*, 1984; i: 463-464.
05. Sibai AN, Sibai AM, & Baraka A - Comparison of flumazenil with aminophylline to antagonise midazolam in elderly patients - *Br J Anaesth*, 1991; 66: 591-595.
06. Stirt JA - Aminophylline is a diazepam antagonist - *Anesth Analg*, 1981; 60: 767-768
07. Wangler MA, Kilpatrick DS - Aminophylline is an antagonist of lorazepam - *Anesth Analg*, 1985; 64: 834-836
08. Mathews HML, Carlisle RJT, Fee JPH - Failure of aminophylline or doxapram to antagonize midazolam-induced sedation - *Br J Anaesth*, 1986; 58:1333P-1334P.
09. Sleigh JW - Failure of aminophylline to antagonize midazolam sedation - *Anesth Analg*, 1986; 65: 539-547.
10. Krintel JJ, Wegmann F - Aminophylline reduces the depth and duration of sedation with barbiturates - *Acta Anaesthesiol Scand*, 1987; 31: 352-354.
11. Stirt JA - Aminophylline may act as a morphine antagonist - *Anaesthesia*, 1983; 38: 275-278.
12. Gao Y, Chai X - Narcotic analgesic, its antagonists and common bile duct pressure - *Can J Anaesth*, 1990; 37(4pt2): S143.
13. Kesecioglu, Rupreth J, Telci L, Dzoljic M, Erdmann W - Effect of aminophylline or physostigmine on recovery from nitrous oxide-enflurane anaesthesia - *Acta Anaesthesiol Scand*, 1991; 35: 616-620.
14. Ricou B, Forster A, Bruckner A, Chastonay P, Gemperle M - Clinical evaluation of a specific benzodiazepine antagonist (RO 15-1788) - *Br J Anaesth*, 1986; 58: 1005-1011.
15. Castiglia YMM, Vianna PTG, Braz JRC, Vane LA, Modolo NSP, Ganem EM - Antagonismo do flumazenil ao flunitrazepam - *Rev Bras Anestesiologia*, 1993; 43: 297-302.
16. Piasfsky KM, Ogilvie RI - Dosage of theophylline in bronchial asthma - *N Engl J Med*, 1975; 292: 1218-1222.